

Н. Ю. Басанцова, А. Н. Шишкин, Л. М. Тибекина, А. О. Иванов

ЦЕРЕБРОВИСЦЕРАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Санкт-Петербургский государственный университет,
Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Рассмотрены клинические и патогенетические аспекты изменения работы внутренних органов, в частности сердца и почек, в результате острого нарушения мозгового кровообращения. Развитие цереброкardiaльного синдрома характеризуется возникновением в ранее интактном миокарде на фоне дисбаланса вегетативной нервной системы и катехоламиновой цитотоксичности ишемических изменений, нарушений ритма сердца. Изменение функционального состояния почек связывается с активацией провоспалительных цитокинов, повышением симпатической активности и нарушением работы гипоталамо-гипофизарной системы, происходящих в рамках взаимодействия нервной, эндокринной, аутоиммунной систем. Предполагается ведущая роль микроангиопатии как системного процесса, развивающегося при метаболическом синдроме, в формировании полиорганной патологии с поражением головного мозга, почек и сердца. Выявление микроангиопатии в одном органе у таких пациентов может быть предиктором острого нарушения мозгового кровообращения и других сосудистых расстройств. Библиогр. 44 назв. Табл. 1.

Ключевые слова: инсульт, цереброкardiaльный синдром, почечная недостаточность, микроангиопатия, метаболический синдром.

CEREBRO-VISCERAL MALFUNCTIONS IN ACUTE STROKE PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

N. Yu. Basantsova, A. N. Shishkin, L. M. Tibekina, A. O. Ivanov

St. Petersburg State University, 7–9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

This review examines clinical and pathophysiological aspects of internal organ diseases; in particular, post-stroke heart and renal disturbances are discussed. Progression of cerebral-cardiac syndrome can be described as the emergence of ischemic and arrhythmic changes because of autonomic imbalance and catecholamine cytotoxicity in previously intact myocardium. Change in renal functional state can be explained with activation of proinflammatory cytokines, the sympathetic nervous system, and also hypothalamic-pituitary disturbances through the interaction of the nervous, endocrine, and autoid system. The article argues for the principal role of microangiopathy as a systemic process, taking place in metabolic syndrome and resulting in polyorganic insufficiency with major dysfunction of the brain, heart and kidney. Diagnostics of microangiopathy in one of these organs can predict stroke and other vascular diseases. Refs 44. Table 1.

Keywords: Stroke, cerebral-cardiac syndrome, renal insufficiency, microangiopathy, metabolic syndrome.

Введение

При поражении структур головного мозга, особенно высших вегетативных центров, нередко происходит нарушение работы внутренних органов. Одним из таких проявлений является цереброкardiaльный синдром (ЦКС), при котором в ранее интактном миокарде развиваются ишемические изменения и возникают нарушения сердечного ритма [1; 2]. Гораздо менее изучено нарушение работы

почек на фоне церебральной патологии. Изменение функционального состояния почек может встречаться при повреждении мозговых структур, например при ишемическом и геморрагическом инсультах, субарахноидальном кровоизлиянии, черепно-мозговой травме, опухолях головного мозга, воздействующих на гипоталамус [3–7]. Кроме того, имеются указания на значение характера вегетативных нарушений при гипоталамической дисфункции на почечные эффекты, в том числе при введении диуретиков [8; 9]. У больных с гипоталамическими нарушениями величина диуреза, экскреции натрия, хлора, калия была значительно ниже, чем в контрольной группе, а уровень экскреции натрия и хлора при нейроэндокринных синдромах — ниже, чем у больных с вегетативно-сосудистыми кризами. У последних определялась более выраженная максимальная экскреция солей натрия и хлора, а также максимальный диурез при введении фуросемида с существенным укорочением времени развития этих реакций [9].

Выделяют три основных механизма нарушения работы почек на фоне церебральной ишемии: активация нейровоспалительных цитокинов, повышение симпатической активности и нарушение в работе гипоталамо-гипофизарной системы. Лабораторно почечная недостаточность проявляется в снижении скорости клубочковой фильтрации, повышении креатинина и мочевины сыворотки крови [5; 6; 10].

Активация нейровоспалительных цитокинов

Ишемический инсульт сопровождается активацией воспалительного процесса в результате выработки компонентов комплемента, цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α), а также активацией миелопероксидазы, NO-синтазы, циклооксигеназы-2, молекул адгезии и других соединений. В условиях поврежденного гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) эти вещества попадают в системный кровоток и вызывают повышение температуры тела, нейтрофильную реакцию, нарушение проницаемости эндотелия, снижение иммунного ответа. Это может приводить к развитию полиорганной недостаточности и присоединению инфекции; наиболее вероятно преимущественное поражение бронхо-легочной и мочевыделительной систем [5; 11]. Цитокины взаимодействуют со многими клетками-мишенями через поверхностные клеточные рецепторы. При ишемии генерация таких медиаторных цитокинов, как IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α и MCP1 (membrane cofactor protein) связана с различными типами клеток, в том числе нейронами, астроцитами и микроглией. Микроглия является единственным представителем иммуннокомпетентных клеток в ЦНС, которые могут защитить мозг от повреждающих факторов. В то же время астроциты, по-видимому, играют ключевую роль в воспалении мозга после инсульта, являясь клетками-мишенями для цитокинов. Они иницируют и регулируют иммунный ответ, выделяя различные провоспалительные цитокины, хемокины и компоненты комплементарной системы.

Предполагается, что вызываемые повреждением интерлейкины семейства IL-6 в противоположность к иммуностимулирующему и провоспалительному эффекту белков семейства IL-1 обладают двойным действием. Они участвуют как в повреждении ткани, так и в протективном механизме, например в индукции протективных генов — таких как NGF (*nerve growth factor*, фактор роста нервов),

ген металлотионеина (metallothionein gene) [12]. В этих условиях не исключается изменение функционального состояния надсегментарных вегетативных структур, в том числе гипоталамических отделов головного мозга.

Повышение активности симпатической нервной системы

Церебральные инсульты нередко приводят к активации симпатической нервной системы (СНС), сопровождающейся выбросом системных и местных катехоламинов. Несмотря на то что этот процесс в первую очередь направлен на поддержание перфузии тканей в остром периоде повреждения головного мозга, могут появляться дополнительные эффекты в виде локальных и системных нарушений. К локальным изменениям относят нарушения функции внутренних органов, в частности в почках происходит снижение клубочковой фильтрации и повышение реабсорбции натрия. К системным эффектам может быть отнесена систолическая артериальная гипертензия. Повышение артериального давления (АД) приводит к фрагментации эритроцитов, гемолизу и дальнейшему повреждению почек [10].

Активация СНС может сопровождаться развитием различных аритмий, из которых наиболее распространенной и клинически значимой является фибрилляция предсердий. Имеются данные об ассоциации аритмии данного типа с развитием в дальнейшем почечной недостаточности [5; 10; 11].

Вегетативный гомеостаз, в норме обеспечивающийся балансом двух нервных систем — симпатической и парасимпатической (ПНС), нарушается при ишемическом инсульте, что ведет к функциональным, метаболическим и гемодинамическим нарушениям. Имеются данные о большем участии структур правого полушария в поддержании вегетативного равновесия и менее благоприятном прогнозе при правополушарных инсультах [13].

Считается, что правое полушарие ассоциируется с симпатической активностью, в то время как левое — с парасимпатической. Это подтверждается как экспериментами с инактивацией одного полушария, так и наличием дисбаланса вегетативных функций при повреждении определенной гемисферы. Так, в исследованиях на крысах было показано, что различные аритмии чаще встречаются при поражениях правого полушария [14]. Однако в современной литературе нет убедительных данных о связи поражения почек и латерализации очага поражения при остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК). Можно предположить снижение функционального состояния почек у пациентов с активацией СНС ввиду ингибирующего действия катехоламинов на их выделительную функцию. К центрам головного мозга, оказывающим подобные эффекты, можно отнести премоторную кору, росто-медиальную моторную область, первичную соматосенсорную кору и инсалу [15].

Гипоталамо-гипофизарная ось и функция почек

При ОНМК может происходить, например, нарушение реабсорбции натрия в почках, приводящее к гипонатриемии в результате либо нарушения секреции вазопрессина (синдром неадекватной продукции вазопрессина — СНПВ), либо развития центрального сольтеряющего синдрома (ЦСС) [5; 10] (см. табл.).

**Сравнительная характеристика центрального сольтеряющего синдрома
и синдрома неадекватной секреции вазопрессина**

Показатель	ЦСС	СНПВ
Причина	Нарушение реабсорбции натрия в почках	Гиперпродукция вазопрессина
Концентрация натрия в крови	Гипонатриемия	Гипонатриемия
Концентрация натрия в моче	Нормальная или повышена	Нормальная или повышена
Ренин плазмы	Несколько повышен	Несколько снижен
Альдостерон плазмы	Повышен	Несколько снижен
Ураты сыворотки	Резко снижены	Снижены или в норме
Экскреторные ураты	Повышены	Повышены или в норме
Экскреторные фосфаты	Несколько повышены	Норма
Масса тела	Снижена	Повышена или в норме
Артериальное давление	Постуральная гипертензия	Гипертензия
Лечебная тактика	Медленное замещение натрия без ограничения жидкости	Медленное замещение натрия, ограничение жидкости

Помимо вышеуказанных факторов, на почечную функцию в остром периоде инсульта могут влиять нестабильность гемодинамики, использование осмотических диуретиков, например маннитола, применение антибиотиков и нефротоксичных радиофармпрепаратов [5].

Одним из важнейших направлений базисной терапии при ОНМК является контроль водно-солевого баланса организма. В связи с частым развитием у пациентов с ОНМК (в том числе и находящихся на аппарате искусственной вентиляции легких) нарушений функций глотания и возникающими трудностями адекватного восполнения жидкости у 70–75 % больных с ишемическим инсультом развивается обезвоживание организма. Поддержание осмолярности сыворотки крови в рамках нормальных показателей помогает избежать развития отека мозга и предотвратить ухудшение состояния у таких пациентов. В исследованиях Б. С. Виленского с соавторами [16] было показано, что среди пациентов, умерших в остром периоде инсульта, наблюдался неуклонный рост осмолярности плазмы крови, в то время как у выживших пациентов показатель оставался в пределах нормы. У умерших пациентов отмечалось также повышение натрия и калия в сыворотке крови. Резкое увеличение осмолярности плазмы и ликвора, а также гиперэлектролитемия ведет к уменьшению объема внутриклеточной жидкости в мозге, усугублению церебральных нарушений и росту летальности в остром периоде инсульта. Надо иметь в виду, что содержание воды и электролитов в тканях мозга в замкнутой полости черепа определяется как осмолярностью (или осмоляльностью) крови, так и объемом жидкостных фаз (крови, внеклеточной жидкости или ликвора) [17].

G. Tsagalis с соавторами выявили снижение почечной функции у 15 % пациентов в остром периоде инсульта. Нарушение функции почек является независимым фактором риска летальности и возникновения новых сердечно-сосудистых заболеваний [4; 18; 19].

Известно, что в целостном организме передача информации осуществляется при участии нервного сигнала или гормонов, и в подавляющем большинстве

случаев на завершающем этапе реализация сигналов происходит химическим путем. Это обеспечивается медиаторами нервной системы, гормонами, аутокоидами, влиянием физико-химических условий околоклеточной среды, т. е. интеграция функций обеспечивается не двумя, а четырьмя регуляторными системами — нервной, эндокринной, аутокоидной и физико-химическими условиями внеклеточной внутренней среды организма [20].

Концентрация ионов во внеклеточной жидкости может оказывать специфическое влияние на некоторые типы клеток, т. е. эти вещества могут играть роль триггеров или модуляторов. Так, обнаружена роль аутокоидов в регуляции осмотической проницаемости плазматических мембран [21].

Большое разнообразие регуляции функций клеток почки связано с четкой регламентацией каждого варианта рецепторов гормонов и аутокоидов. Выявлено, что один и тот же гормон оказывает при участии разных рецепторов разные эффекты в одной и той же клетке, и установлены молекулярные механизмы регуляции этих процессов.

Например, известны несколько типов рецепторов вазопрессина (V1a, V1b, V2), рецепторов простагландина E2, более 12 вариантов аквапоринов [22], разные типы натриевых каналов. При этом перераспределение аквапоринов-2, 3 и 4 в главных клетках собирательных трубочек связано с состоянием водного обмена, его регуляцией при участии аргинин-вазопрессина, который определяет встраивание аквапоринов-2 из внутриклеточных везикул в плазматическую мембрану [20; 23]. При действии гормонов и аутокоидов вовлекаются также различные вторичные мессенджеры (цАМФ, цГМФ, IP3 и др.).

Изменения регуляции почечных функций, связанных с патологией надсегментарных вегетативных структур, безусловно, вмешивающихся во взаимозависимости и соподчиненность разных форм регуляции почек, состояния компенсаторных и дублирующих механизмов регуляции на клеточном, органном, уровне физиологических систем, требуют комплексного многостороннего обследования больного для анализа хотя бы части этого сложнейшего патогенетического звена регуляции почечных функций в условиях церебральной патологии.

Влияние церебральной ишемии на функцию сердца

Под термином «цереброкардиальный синдром» понимают комплекс кардиальных нарушений (таких как аритмии, нарушения циркадного ритма артериального давления и частоты сердечных сокращений), развивающихся при поражении высших вегетативных центров головного мозга, чаще всего на фоне ОНМК. По данным ряда исследований, ЦКС встречается в 78 % при геморрагическом инсульте, в 15–51 % — при ишемическом инсульте [1; 24; 25].

К высшим вегетативным центрам, поражение которых может сопровождаться развитием кардиальных нарушений, относят вентромедиальную префронтальную кору больших полушарий, переднюю поясную кору, кору островковой доли, амигдалу, а также ряд ядер гипоталамуса, моста, среднего и продолговатого мозга [2; 26].

Механизм повреждения миокарда

Нарушение регуляции вегетативной нервной системы (ВНС) сопровождается дисбалансом выработки как системных, так и местных катехоламинов, приводящих к кардиологическим нарушениям. Возникающие морфологические изменения миокарда, согласно классификации М.С. Кушаковского (1977), стали называться нейрогенными миокардиодистрофиями [1; 24; 27; 28].

Выброс катехоламинов необходим для поддержания перфузии тканей в условиях повышенного внутричерепного давления, однако эта приспособительная реакция имеет серьезные побочные эффекты, совокупность которых носит название «катехоламиновая цитотоксичность». При морфологическом исследовании миокарда выявляют фокальные очаги коагуляционного некроза вокруг терминали симпатического волокна [1; 27].

Избыток норадреналина приводит к увеличению поступления в клетку кальция и выходу калия. В результате происходит укорочение потенциала действия, приводящего к нарушению реполяризации и развитию аритмий. Помимо этого, развивается свободнорадикальное повреждение тканей, сопровождающееся миоцитоллизом и дегенерацией миофибрилл на морфологическом уровне. На системном уровне действие катехоламинов приводит к спазму сосудов, увеличению нагрузки на миокард и возможному развитию гипоксии [24; 27].

Диагностика ЦКС

Для диагностики ЦКС из инструментальных методов исследования наиболее часто применяются ЭКГ, ЭХО-кардиография и суточное мониторирование по Холтеру. Самыми распространенными ЭКГ-изменениями являются удлинение интервала ST, его подъем, синусовая тахи- и брадикардия, АВ-блокады, различные экстрасистолы, фибрилляция предсердий, блокады ножек пучка Гиса, желудочковые тахикардии. Фибрилляция предсердий имеет особое значение ввиду ее высокой частоты и тромбогенных осложнений [1]. Помимо этого, наличие аритмии данного типа независимо ассоциировалось со снижением СКФ и повышением уровня альбуминурии. По данным ряда авторов, среди пациентов, перенесших ОНМК на фоне хронической болезни почек, до 30 % случаев занимали не лакунарные, а кардиогенные инсульты. Риск фибрилляции предсердий повышается даже у пациентов с относительно сохранной почечной функцией (с фильтрацией 60–90 мл/мин) [29; 30].

Помимо аритмий, при ЦКС имеет место систолическая и диастолическая дисфункция, нарушение циркадного ритма АД и частоты сердечных сокращений, возможно также развитие ишемических изменений в миокарде. Такие изменения выявляются с помощью ЭХО-кардиографии и суточного мониторирования по Холтеру [2; 27].

В лабораторной диагностике имеет значение плавное повышение кардиоспецифичной креатинфосфокиназы, небольшое увеличение тропонина и натрийуретического пептида, что обычно трактуется как транзиторная ишемия миокарда [27].

Болезнь мелких сосудов: системный процесс или порочный круг?

Традиционное представление о взаимосвязи заболеваний сердца, почек и головного мозга носит характер «порочного круга». Предполагается, что первичное поражение почек провоцирует развитие сердечно-сосудистой патологии (в первую очередь артериальной гипертензии), приводящей к поражению органов-мишеней с развитием инфаркта и инсульта. Также существует мнение о провоцирующей роли некоторых аритмий, в первую очередь фибрилляции предсердий, в формировании хронической почечной недостаточности [30]. Однако в данном случае недооценивается факт системного поражения мелких сосудов на фоне таких заболеваний, как сахарный диабет и артериальная гипертензия, что может приводить к развитию полиорганной патологии, особенно у больных с метаболическим синдромом.

Существует точка зрения, в соответствии с которой микроангиопатия рассматривается как системный патологический процесс, поражающий почки, некоторые структуры головного мозга, сердце, сетчатку глаза [31]; поэтому у пациентов с признаками микроангиопатии почек можно предположить преобладающую частоту лакунарного подтипа ишемического инсульта. Возможен смешанный вариант инсульта (лакунарный и кардиоэмболический подтипы) [6].

Повреждение мелких сосудов, например вследствие сахарного диабета или артериальной гипертензии, носит системный характер и проявляется нарушением работы органов и тканей во всем организме. Особенно такие проявления заметны в почках, головном мозгу, сердце и сетчатке глаза. Это связано с возникающей необходимостью значительного увеличения кровотока в этих органах, приводящего к повреждению сосудов небольшого калибра. В данной ситуации логична постановка вопроса — являются ли все эти заболевания следствием одной причины или каждое из них провоцирует своим появлением следующее? Одним из возможных ответов может служить исследование почечной функции у пациентов с различными подтипами инсульта [10; 32–34].

Юкстамедуллярные артериолы в почках представляют собой небольшие короткие сосуды, отходящие от крупных стволов, выдерживающие постоянно высокое, пульсирующее АД и обеспечивающие значительный его перепад на небольшом отрезке пути. Микроальбуминурия может быть ранним маркером повреждения мелких артерий этой локализации. Похожи по строению и функциям перфорантные артерии головного мозга, которые также расположены в месте резкого перепада АД и вынуждены поддерживать высокий сосудистый тонус. Имеются данные, что ишемический инсульт может встречаться в местах кровоснабжения именно перфорантных артерий, при этом микроангиопатия является одним из существенных факторов риска и геморрагических инсультов [31].

Важным компонентом в регулировании работы мелких сосудов является оксид азота. Нарушение в его метаболизме нередко приводит к возникновению почечной недостаточности. Получены сведения о том, что у пациентов со сниженными когнитивными функциями повышена активность ингибиторов синтеза оксида азота и снижена концентрация его метаболитов. Возможно, оксид азота является маркером системного микрососудистого повреждения [31; 35; 36].

Следует отметить, что патогенез церебрального вазоспазма при различных инсультах (ишемических, геморрагических) связан с фосфорилированием эндоте-

лиальной eNOS, что является ключевым механизмом энзиматической активности данного фермента, ответственного за продукцию NO [37; 38].

Длительное патологическое сужение сосудов, по-видимому, сопровождается нарушением процесса фосфорилирования синтазы, приводящего к снижению продукции и уменьшению биологической активности NO [39]. Установлено, что NO может играть антиадгезивную роль при микроциркуляции в мозгу. В экспериментальных условиях введение ингибитора NOS — L-NAME крысам, подвергнутым ишемии лобных долей мозга, препятствовало восстановлению уровня адгезии лейкоцитов, наблюдаемому при реперфузии в норме [40].

Хроническое ингибирование базальной продукции NO приводило к экспрессии адгезионных молекул в стенках аорты, указывая на противовоспалительную роль этого соединения [41].

В то же время хроническое отсутствие продукции NO не вызывало увеличения адгезионных молекул в паренхиматозных микрососудах в состоянии покоя, но не ишемии или травмы [42], что, вероятно, связано с различиями активации NOS в паренхиматозных и периферических сосудах, особенно при патологии. Вероятно, в регуляцию васкулярного метаболизма NO при физиологических и патологических условиях включены множественные факторы, оказывающие как острый, так и хронический эффект, и необходим положительный баланс между стимуляцией продукции NO в сосудах, в нейронах и глии [39].

Морфологические проявления микрососудистого повреждения

Наибольший вклад в развитие микроангиопатии вносит метаболический синдром, компоненты которого встречаются не менее чем у 70 % пациентов, перенесших инсульт. К его морфологическим проявлениям можно отнести также эндотелиальную дисфункцию, автономную нейропатию, метаболические изменения (нарушение метаболизма глюкозы и утилизации жирных кислот), свободнорадикальное повреждение [43; 44].

Ауторегуляция кровотока позволяет поддерживать постоянный уровень перфузии, несмотря на перепады АД. Морфологическим следствием старения, артериальной гипертензии и сахарного диабета является накопление белковых продуктов в субэндотелиальном пространстве сосудистой стенки с распространением на мышечный слой (гиалиновый артериолосклероз). Данный процесс нарушает ауторегуляцию и делает головной мозг и почки подверженными перепадам системного АД. Нарушение ауторегуляции приводит к ишемическим изменениям [31; 35].

Микрососудистое повреждение головного мозга характеризуется атрофией и изменением плотности белого вещества, лакунарными инсультами, нарушением ауторегуляции мозгового кровотока и расширением околососудистых пространств. У таких пациентов отмечается увеличение проницаемости гемато-энцефалического барьера, микрогеморагии, субкортикальная атрофия. Повреждения белого вещества выявляются как гиперинтенсивные сигналы на T2-взвешенных МРТ-изображениях, расположенные билатерально симметрично в белом веществе полушарий головного мозга. Присутствие таких изменений значительно повышает риски инсульта, когнитивного снижения, вплоть до деменции. Бессимптомные

инфаркты мозга также ассоциированы с нарушением почечной функции и являются предиктором когнитивного снижения. Микрогеморрагии — это одиночные изолированные гипоинтенсивные очаги на T2-взвешенном МРТ менее 5 мм в диаметре. Они считаются клинически незначимыми, но ассоциированы с микрососудистым повреждением головного мозга и повышенным риском геморрагического инсульта в будущем [10; 33; 35; 36].

Микроангиопатия в сердечной мышце морфологически проявляется развитием фиброза в результате гипоксии и эндотелиальной дисфункции, формирующихся на фоне гипергликемии. В аксонах нейронов возникают нарушения проводимости. Все это ведет к развитию метаболической дисфункции, оксидативному стрессу и клеточной гибели [43; 44].

К проявлениям микроангиопатии в почках относят рост креатинина и мочевины плазмы крови, снижение СКФ и появление в моче альбуминурии и протеинурии.

Таким образом, выявление болезни мелких сосудов в одном органе позволяет предположить аналогичные поражения в других органах. Обнаружение микроальбуминурии, протеинурии и снижения СКФ могут служить предикторами развития сосудистых поражений головного мозга или сочетаться с бессимптомными очагами инфаркта мозга. Это позволит, в свою очередь, предупредить дальнейшее прогрессирование или возникновение васкулярно-церебральных расстройств и когнитивного снижения у таких пациентов.

Литература

1. Лиманкина И. Н. Цереброкardiaльный синдром // Вестник аритмологии. 2009. № 58. С. 25–41.
2. Manea M. M., Comsa M., Minca A., Dragos D., Popa C. Brain-heart axis: review article // J. of Medicine and Life. 2005. Vol. 8, issue 3. P. 266–271.
3. Jindal A., Whaley-Connell A., Sowers J. R. Obesity and Heart Failure as a Mediator of the Cerebrorenal Interaction // Contrib. Nephrol. 2013. Vol. 179. P. 15–23.
4. Tsagalis G., Akrivos T., Alevizaki M., Manios E., Stamatellopoulos K., Laggouranis A., Vemmos K. N. Renal dysfunction in acute stroke: an independent predictor of long-term all combined vascular events and overall mortality // Nephrol. Dial. Transplant. 2009. Vol. 24. P. 194–200.
5. Kulkarni D. K. Brain injury and the kidney // J. Neuroanaesthesiol. Crit. Care. 2016. Vol. 3. P. 16–19.
6. Hamed S. A., Youssef A. H., Tohamy A. N., Abd Elaal R. F., Hassan M. M., Nasr Eldin E. Acute kidney injury in patients with cerebrovascular stroke and its relationship to short-term mortality // International Research Journal of Medicine and Medical Sciences. 2015. Vol. 3, N 3. P. 70–77.
7. Тибеккина Л. М. Водовыделительная функция почек при поражении гипоталамических отделов // VI Всесоюз. конф. по физиол. почек и водно-солевого обмена. Новосибирск, 1981. С. 264.
8. Тибеккина Л. М., Пинегин Л. Е., Тимошников З. А., Шпилова Г. А. Некоторые показатели водно-солевого обмена у больных с гипоталамическими нарушениями пароксизмального и перманентного характера // Пароксизм: вегетативные нарушения. М., 1979. С. 150–151.
9. Пинегин Л. Е., Тибеккина Л. М., Шпилова Г. А. Некоторые особенности почечных эффектов фуросемиды у больных с гипоталамическими нарушениями пароксизмального и перманентного характера // Пароксизм: вегетативные нарушения. М., 1979. С. 133–134.
10. Nongnuch A., Panorchan K., Davenport A. Brain-kidney crosstalk // Critical Care. 2014. Vol. 18. P. 111.
11. Sun X., Jones S. B., Chen X., Zhou L., So K., Ren Y. Multiple organ dysfunction and systemic inflammation after spinal cord injury: a complex relationship // J. of Neuroinflammation. 2016. Vol. 13. P. 1–11.
12. Cafferty W. B., Gardiner N. J., Das P., Qiu J., McMahon S. B., Thompson S. W. Conditioning injury-induced spinal axon regeneration fails in interleukin-6 knock-out mice // J. Neurosci. 2004. Vol. 24. P. 4432–4443.

13. Lane R. D., Wallace J. D., Petrovsky P. P., Schwartz G. E., Gradman A. H. Supraventricular tachycardia in patients with right hemisphere strokes // *Stroke*. 1992. Vol. 23. P. 362–366.
14. Лиманкина И. Н. Кардиомиопатия Такотсубо // *Вестник аритмологии*. 2009. № 56. С. 48–58.
15. Levinthal D. G., Strick P. L. The Motor Cortex Communicates with the Kidney // *J Neurosci*. 2012. Vol. 32, N 19. P. 6726–6731.
16. Виленский Б. С., Наточин Ю. В., Семенова Г. В., Сулима В. В. Снижение летальности при коррекции водно-солевого обмена в системе базисной терапии ишемического инсульта // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 1998. Т. 10. С. 38–40.
17. Пинегин Л. Е., Тибеккина Л. М., Шахматова Е. И., Наточин Ю. В. Вода и электролиты мозга при изменении осмолярности и объема внеклеточной жидкости // *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. 1979. Т. 1. С. 122–127.
18. Hojs R., Hojs Fabjan T. Renal dysfunction and ischemic stroke // *Acta facultatis medicae naissensis*. 2013. Vol. 30, N 4. P. 185–191.
19. MacWalter R. S., Wong S. Y. S., Wong K. Y. K., Stewart G., Fraser C. J., Fraser H. W., Ersoy Y., Ogsston S. A., Chen R. Does renal dysfunction predict mortality after acute stroke?: A 7-year follow-up study // *Stroke*. 2002. Vol. 33. P. 1630–1635.
20. Наточин Ю. В. Нефрология и фундаментальная наука // *Нефрология*. 2012. Т. 16, № 1. С. 9–21.
21. Natochin Y. V. AVP-independent high osmotic water permeability of frog urinary bladder and autacoids // *Eur. J. Physiology*. 1996. Vol. 433, N 1. P. 136–145.
22. Agre P., King L. S., Yasui M., Guggino W. B., Ottersen O. P., Fujiyoshi Y., Engel A., Nielsen S. Aquaporins water channels — from atomic structure to clinical medicine // *J. Physiol*. 2002. Vol. 542. P. 3–6.
23. Nedvetsky P. I., Tamma G., Beulshausen S., Valenti G., Rosenthal W., Klusmann E. Regulation of aquaporin-2 trafficking // *Handb. Exp. Pharmacol*. 2009. Vol. 190. P. 133–157.
24. Baranchuk A., Nault M., Morillo C. The central nervous system and sudden cardiac death: What should we know? // *Cardiology J*. 2009. Vol. 16, N 2. P. 105–112.
25. Critchley H., Taggart P., Sutton P. M., Holdright D. R., Batchvarov V., Hnatkova K., Malik M., Dolan R. J. Mental stress and sudden cardiac death: asymmetric midbrain activity as a linking mechanism // *Brain*. 2005. Vol. 128. P. 75–85.
26. De Morree H., Szabó B., Rutten G., Kop W. Central nervous system involvement in the autonomic responses to psychological distress // *Neth. Heart J*. 2012. Vol. 21, N 2. P. 64–69.
27. Gregory T., Smith M. Cardiovascular complications of brain injury // *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2011. Vol. 45. P. 245–267.
28. Algra A., Gates P., Fox J., Hachinski V., Barnett H. Side of brain infarction and long-term risk of sudden death in patients with symptomatic carotid disease // *Stroke*. 2003. Vol. 34. P. 2871–2875.
29. Chinda J., Nakagawa N., Kabara M., Matsuki M., Endo H., Saito T., Sawada J., Katayama T., Sato N., Hasebe N. Impact of decreased estimated glomerular filtration rate on Japanese acute stroke and its subtype // *Intern. Med*. 2012. Vol. 51. P. 1661–1666.
30. Mlodawska E., Tomaszuk-Kazberuk A., Lopatowska P., Bachorzewska-Gajewska H., Malyszko J., Dobrzycki S., Jerzy Musiał W. Is there association between changes in egrf value and the risk of permanent type of atrial fibrillation? — Analysis of valvular and non-valvular atrial fibrillation population // *Kidney Blood Press Res*. 2014. Vol. 39. P. 600–608.
31. Ito S. Cardiorenal syndrome. An evolutionary point of view // *Hypertension*. 2012. Vol. 60. P. 589–595.
32. Makin S. D. J., Cook F. A. B., Dennis M. S., Wardlaw J. M. Cerebral small vessel disease and renal function: systematic review and meta-analysis // *Cerebrovasc. Dis*. 2015. Vol. 39. P. 39–52.
33. Xiao L., Lan W., Sun W., Dai Q., Xiong Y., Li L., Zhou Y., Zheng P., Fan W., Ma N., Guo Z., Chen X., Xie X., Xu L., Zhu W., Xu G., Liu X. Chronic kidney disease in patients with lacunar stroke association with enlarged perivascular spaces and total magnetic resonance imaging burden of cerebral small vessel disease // *Stroke*. 2015. Vol. 46. P. 2081–2086.
34. Bugnicourt J.-M., Godefroy O., Chillon J.-M., Choukroun G., Massy Z. A. Cognitive disorders and dementia in CKD: The neglected kidney-brain axis // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2013. Vol. 24. P. 353–363.
35. Lau W. L., Huisa B. N., Fisher M. The cerebrovascular-chronic kidney disease connection: perspectives and mechanisms // *Transl. Stroke Res*. 2017. Vol. 8. P. 67–76.
36. Mogi M., Horiuchi M. Clinical interaction between brain and kidney in small vessel disease // *Cardiology Research and Practice*. 2011: 306189. P. 1–5.
37. Corson M. A., James N. L., Latta S. E., Nerem R. M., Berk B. C., Harrison D. G. Phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase in response to fluid shear stress // *Cir. Res*. 1996. Vol. 79. P. 984–991.

38. Gallis B., Corthals G.L., Goodlett D.R., Ueba H., Kim F., Presnell S.P., Figeys D., Harrison D.G., Berk B.C., Aebbersold R., Corson M.A. Identification of flow-dependent endothelial nitric-oxide synthase phosphorylation sites by mass spectrometry and regulation of phosphorylation and nitric oxide production by phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor LY294002 // *J. Biol. Chem.* 1999. Vol. 274. P. 30101–30108.
39. Pluta R. Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: review, new hypothesis and proposed treatment // *Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 105. P. 23–56.
40. Hudetz A. G., Wood J. D., Kampine J. P. Nitric oxide synthase inhibitor augments post-ischemic leucocyte adhesion in the cerebral microcirculation in vivo // *Neurol. Res.* 1999. Vol. 21. P. 378–384.
41. Lavara G., Pueyo M. E., Philippe M., Mandet C., Savoie F., Henrion D., Michel J. B. Chronic blockade of NO synthase activity induces: A proinflammatory phenotype in the arterial wall: prevention by angiotensin II antagonism // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998. Vol. 18. P. 1408–1416.
42. Galea E., Issertial O., Seylas J., Pelligrino D.A., Pinard E. Chronic nitric oxide synthase inhibition does not induce cerebrovascular inflammation // *Soc. Neurosci. Abstr.* 2000. Vol. 26. P. 644.
43. Boudina S., Abel E. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2010. Vol. 11, N 1. P. 31–39.
44. Trachanas K., Sideris S., Aggeli C. Diabetic cardiomyopathy: From pathophysiology to treatment // *Hellenic J. Cardiol.* 2014. Vol. 55. P. 411–421.

Для цитирования: Басанцова Н. Ю., Шишкин А. Н., Тибекина Л. М., Иванов А. О. Церебровисцеральные нарушения у больных в остром периоде ишемического инсульта на фоне метаболического синдрома // Вестник СПбГУ. Медицина. 2017. Т. 12. Вып. 3. С. 289–301.
DOI: 10.21638/11701/spbu11.2017.309

References

1. Limankina I. N. Tserebrokardial'nyi sindrom [Cerebral-cardiac syndrome]. *Vestnik aritmologii [Arythmology herald]*, 2009, no. 58, pp. 25–41. (In Russian)
2. Manea M. M., Comsa M., Minca A., Dragos D., Popa C. Brain-heart axis: review article. *J. of Medicine and Life*, 2005, vol. 8, issue 3, pp. 266–271.
3. Jindal A., Whaley-Connell A., Sowers J. R. Obesity and Heart Failure as a Mediator of the Cerebrorenal Interaction. *Contrib. Nephrol.*, 2013, vol. 179, pp. 15–23.
4. Tsagalis G., Akrivos T., Alevizaki M., Manios E., Stamatellopoulos K., Laggouranis A., Vemmos K. N. Renal dysfunction in acute stroke: an independent predictor of long-term all combined vascular events and overall mortality. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2009, vol. 24, pp. 194–200.
5. Kulkarni D. K. Brain injury and the kidney. *J. Neuroanaesthesiol. Crit. Care*, 2016, vol. 3, pp. 16–19.
6. Hamed S. A., Youssef A. H., Tohamy A. N., Abd Elaal R. F., Hassan M. M. Nasr Eldin E. Acute kidney injury in patients with cerebrovascular stroke and its relationship to short-term mortality. *International Research Journal of Medicine and Medical Sciences*, 2015, vol. 3, no. 3, pp. 70–77.
7. Tibekina L. M. Vodovydelitel'naia funktsiia pochek pri porazhenii gipotalamicheskikh otdelov [Water-excretory renal function in hypothalamic damage]. VI Vsesoiuzn. konf. po fiziol. pochek i vodno-solevogo obmena [VI All-union conference on renal physiology and water-salt metabolism]. Novosibirsk, 1981, p. 264. (In Russian)
8. Tibekina L. M., Pinegin L. E., Timoshnikova Z. A., Shipilova G. A. Nekotorye pokazateli vodno-solevogo obmena u bol'nykh s gipotalamicheskimi narusheniiami paroksizmal'nogo i permanentnogo kharaktera [Several markers of water-salt metabolism in patients with hypothalamic disturbance of paroxysm and permanent character]. *Paroksizm: vegetativnye narusheniia [Paroxysmal autonomic disturbance]*. Moscow, 1979, pp. 150–151. (In Russian)
9. Pinegin L. E., Tibekina L. M., Shipilova G. A. Nekotorye osobennosti pochechnykh effektiv furose-mida u bol'nykh s gipotalamicheskimi narusheniiami paroksizmal'nogo i permanentnogo kharaktera [Several characteristics of renal effects of Furosemid in patients with hypothalamic disturbance of paroxysm and permanent character]. *Paroksizm: vegetativnye narusheniia [Paroxysmal autonomic disturbance]*. Moscow, 1979, pp. 133–134. (In Russian)
10. Nongnuch A., Panorchon K., Davenport A. Brain-kidney crosstalk. *Critical Care*, 2014, vol. 18, pp. 1–11.
11. Sun X., Jones S. B., Chen X., Zhou L., So K., Ren Y. Multiple organ dysfunction and systemic inflammation after spinal cord injury: a complex relationship. *Journal of Neuroinflammation*, 2016, vol. 13, pp. 1–11.

12. Cafferty W.B., Gardiner N.J., Das P., Qiu J., McMahon S.B., Thompson S.W. Conditioning injury-induced spinal axon regeneration fails in interleukin-6 knock-out mice. *J. Neurosci.*, 2004, vol. 24, pp. 4432–4443.
13. Lane R.D., Wallace J.D., Petrovsky P.P., Schwartz G.E., Gradman A.H. Supraventricular tachycardia in patients with right hemisphere strokes. *Stroke*, 1992, vol. 23, pp. 362–366.
14. Limankina I.N. Kardiomiopatiia Takotsubo [Takotsubo cardiomyopathy]. *Vestnik aritmologii [Arythmology herald]*, 2009, vol. 56, pp. 48–58. (In Russian)
15. Levinthal D.G., Strick P.L. The Motor Cortex Communicates with the Kidney. *J. Neurosci.*, 2012, vol. 32, no. 19, pp. 6726–6731.
16. Vilenskii B.S., Natochin Y.V., Semenova G.V., Sulima V.V. Snizhenie letal'nosti pri korrektsii vodno-solevogo obmena v sisteme bazisnoi terapii ishemicheskogo insulta [Lowering of mortality in water-salt metabolism correction in basic therapy of ischemic stroke]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. C. C. Korsakova*, 1998, vol. 10, pp. 38–40. (In Russian)
17. Pinegin L.E., Tibekina L.M., Shakhmatova E.I., Natochin Y.V. Voda i elektrolity mozga pri izmenenii osmoliarnosti i ob'ema vnekletochnoi zhidkosti [Water and electrolytes in brain under change of osmolarity and extracellular fluid] *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I. M. Sechenova [Russian physiology journal]*, 1979, vol. 1, pp. 122–127. (In Russian)
18. Hojs R., Hojs Fabjan T. Renal dysfunction and ischemic stroke. *Acta facultatis medicae naissensis*, 2013, vol. 30, no. 4, pp. 185–191.
19. MacWalter R.S., Wong S.Y.S., Wong K.Y.K., Stewart G., Fraser C.J., Fraser H.W., Ersoy Y., Ogston S.A., Chen R. Does renal dysfunction predict mortality after acute stroke?: A 7-year follow-up study. *Stroke*, 2002, vol. 33, pp. 1630–1635.
20. Natochin Y.V. Nefrologiia i fundamental'naya nauka. Nephrology and fundamental science. *Nefrologiia [Nephrology]*, 2012, vol. 16, no. 1, pp. 9–21. (In Russian)
21. Natochin Y.V. AVP-independent high osmotic water permeability of frog urinary bladder and autacoids. *Eur. J. Physiology*, 1996, vol. 433, no. 1, pp. 136–145.
22. Agre P., King L.S., Yasui M., Guggino W.B., Ottersen O.P., Fujiyoshi Y., Engel A., Nielsen S. Aquaporins water channels — from atomic structure to clinical medicine. *J. Physiol.*, 2002, vol. 542, pp. 3–6.
23. Nedvetsky P.I., Tamma G., Beulshausen S., Valenti G., Rosenthal W., Klusmann E. Regulation of aquaporin-2 trafficking. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 2009, vol. 190, pp. 133–157.
24. Baranchuk A., Nault M., Morillo C. The central nervous system and sudden cardiac death: What should we know? *Cardiology J.*, 2009, vol. 16, no. 2, pp. 105–112.
25. Critchley H., Taggart P., Sutton P.M., Holdright D.R., Batchvarov V., Hnatkova K., Malik M., Dolan R.J. Mental stress and sudden cardiac death: asymmetric midbrain activity as a linking mechanism. *Brain*, 2005, vol. 128, pp. 75–85.
26. De Morree H., Szabó B., Rutten G., Kop W. Central nervous system involvement in the autonomic responses to psychological distress. *Neth. Heart J.*, 2012, vol. 21, no. 2, pp. 64–69.
27. Gregory T., Smith M. Cardiovascular complications of brain injury. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, 2011, vol. 45, pp. 245–267.
28. Algra A., Gates P., Fox J., Hachinski V., Barnett H. Side of brain infarction and long-term risk of sudden death in patients with symptomatic carotid disease. *Stroke*, 2003, vol. 34, pp. 2871–2875.
29. Chinda J., Nakagawa N., Kabara M., Matsuki M., Endo H., Saito T., Sawada J., Katayama T., Sato N., Hasebe N. Impact of decreased estimated glomerular filtration rate on Japanese acute stroke and its subtype. *Intern. Med.*, 2012, vol. 51, pp. 1661–1666.
30. Młodawska E., Tomaszuk-Kazberuk A., Lopatowska P., Bachorzewska-Gajewska H., Malyszko J., Dobrzycki S., Jerzy Musiał W. Is there association between changes in eGFR Value and the risk of permanent type of atrial fibrillation? — Analysis of valvular and non-valvular atrial fibrillation population. *Kidney Blood Press Res.*, 2014, vol. 39, pp. 600–608.
31. Ito S. Cardiorenal syndrome. An evolutionary point of view. *Hypertension*, 2012, vol. 60, pp. 589–595.
32. Makin S.D.J., Cook F.A.B., Dennis M.S., Wardlaw J.M. Cerebral small vessel disease and renal function: Systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis.*, 2015, vol. 39, pp. 39–52.
33. Xiao L., Lan W., Sun W., Dai Q., Xiong Y., Li I. Zhou Y., Zheng p., Fan W. Ma N., Guo Z., Chen X., Xie X., Xu L., Zhu W., Xu G., Liu X. Chronic kidney disease in patients with lacunar stroke association with enlarged perivascular spaces and total magnetic resonance imaging burden of cerebral small vessel disease. *Stroke*, 2015, vol. 46, pp. 2081–2086.
34. Bugnicourt J.-M., Godefroy O., Chillon J.-M., Choukroun G., Massy Z.A. Cognitive disorders and dementia in CKD: The neglected kidney-brain axis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2013, vol. 24, pp. 353–363.

35. Lau W.L., Huisa B.N., Fisher M. The Cerebrovascular-Chronic Kidney Disease Connection: Perspectives and Mechanisms. *Transl. Stroke Res.*, 2017, vol. 8, pp. 67–76.
36. Mogi M., Horiuchi M. Clinical Interaction between Brain and Kidney in Small Vessel Disease. *Cardiology Research and Practice*, 2011: 306189, pp. 1–5.
37. Corson M.A., James N.L., Latta S.E., Nerem R.M., Berk B.C., Harrison D.G. Phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase in response to fluid shear stress. *Cir. Res.*, 1996, vol. 79, pp. 984–991.
38. Gallis B., Corthals G.L., Goodlett D.R., Ueba H., Kim F., Presnell S.P., Figeys D., Harrison D.G., Berk B.C., Aebersold R., Corson M.A. Identification of flow-dependent endothelial nitric-oxide synthase phosphorylation sites by mass spectrometry and regulation of phosphorylation and nitric oxide production by phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor LY294002. *J. Biol. Chem.*, 1999, vol. 274, pp. 30101–30108.
39. Pluta R. Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: review, new hypothesis and proposed treatment. *Pharmacol. Ther.*, 2005, vol. 105, pp. 23–56.
40. Hudetz A.G., Wood J.D., Kampine J.P. Nitric oxide synthase inhibitor augments post-ischemic leucocyte adhesion in the cerebral microcirculation in vivo. *Neurol. Res.*, 1999, vol. 21, pp. 378–384.
41. Lavara G., Pueyo M.E., Philippe M., Mandet C., Savoie F., Henrion D., Michel J.B. Chronic blockade of NO synthase activity induces: A proinflammatory phenotype in the arterial wall: prevention by angiotensin II antagonism. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1998, vol. 18, pp. 1408–1416.
42. Galea E., Issertial O., Seylas J., Pelligrino D.A., Pinard E. Chronic nitric oxide synthase inhibition does not induce cerebrovascular inflammation. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 2000, vol. 26, p. 644.
43. Boudina S., Abel E. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 2010, vol. 11, no. 1, pp. 31–39.
44. Trachanas K., Sideris S., Aggeli C. Diabetic Cardiomyopathy: From Pathophysiology to Treatment. *Hellenic J. Cardiol.*, 2014, vol. 55, pp. 411–421.

For citation: Basantsova N.Iu., Shishkin A.N., Tibekina L.M., Ivanov A.O. Cerebro-visceral malfunctions in acute stroke patients with metabolic syndrome. *Vestnik SPbSU. Medicine*, 2017, vol. 12, issue 3, pp. 289–301. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2017.309

Статья поступила в редакцию 20 апреля 2017 г.

Статья принята в печать 20 мая 2017 г.

Контактная информация:

Басанцова Наталья Юрьевна — аспирант; fromrussiawithlove_nb@mail.ru

Шишкин Александр Николаевич — доктор медицинских наук, профессор; alexshishkim@bk.ru

Тибекина Людмила Михайловна — доктор медицинских наук, профессор; lmtibekina@mail.ru

Иванов Антон Олегович — аспирант; aa1988g@gmail.com

Basantsova Natalija Iu. — Postgraduate; fromrussiawithlove_nb@mail.ru

Shishkin Aleksandr N. — MD, Professor; alexshishkim@bk.ru

Tibekina Lyudmila M. — MD, Professor; lmtibekina@mail.ru

Ivanov Anton O. — Postgraduate; aa1988g@gmail.com